

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

A61K 38/13

A61K 9/48 A61K 31/435

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96198669.7

[43] 公开日 1999 年 1 月 6 日

[11] 公开号 CN 1204261A

[22] 申请日 96.11.28 [21] 申请号 96198669.7  
[30] 优先权

[32] 95.11.29 [33] DE [31] 19544507.4

[86] 国际申请 PCT/EP96/05279 96.11.28

[87] 国际公布 WO97/19692 英 97.6.5

[85] 进入国家阶段日期 98.5.29

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 K·诺尔 M·比茨苏拉特  
H·瓦勒施

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 大环内酯或环孢菌素与聚乙氧基化饱和羟  
基脂肪酸的药物组合物

[57] 摘要

一种口服给药的药物组合物, 包括作为活性成分的  
环孢菌素或大环内酯, 和聚乙氧基化饱和羟基脂肪酸。

(BJ) 第 1456 号

1. 一种口服给药的药物组合物, 包括:
  - (a) 作为活性成分的环孢菌素或大环内酯, 和
  - (b) 聚乙氧基化饱和羟基脂肪酸。
2. 根据权利要求 1 的组合物, 其另外还含有
  - (c) 含有一个或两个羟基的  $C_2-C_3$ -醇。
3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物, 其另外还含有
  - (d) 脂肪酸的单、二或三酯。
4. 根据权利要求 1、2 或 3 的组合物, 其另外还含有
  - (e) 蓖麻油酸甘油酯连同少部分多元不饱和脂肪酸甘油酯或蓖麻油。
5. 根据权利要求 1 的组合物, 其中成分 b) 作为唯一的表面活性剂存在。
6. 根据权利要求 4 的组合物, 含有唯一活性成分(a), 和组分(b), (d)和(e)。
7. 根据前述任一权利要求的药物组合物, 是硬胶囊制剂形式。
8. 根据前述权利要求 1 - 6 的任一权利要求的药物组合物, 是软胶囊制剂形式。
9. 根据权利要求 2、3 或 4 的药物组合物, 其特征在于成分(a), (b)和(c)的重量比是 1 - 4 重量份的(a): 6 - 15 重量份的(b): 3 - 12 重量份的(c)。
10. 根据权利要求 2、3、4 或 9 的药物组合物,

其中活性成分以如下形式存在: 环孢菌素 A,  $([3'-\text{脱氧}-3'-\text{氧代}-\text{MeBmt}]^1-[\text{Val}]^2\text{-环孢菌素})$ , 40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素, 32-脱氧雷帕霉素, 和 16-戊-2-炔基氧-32(S)-二氢雷帕霉素, FK 506, 33-表-氧-33-脱氧-子囊霉素, 公开在 EP569337 的实施例 6d 和实施例 71 以及 EP 626385 实施例 8 中的化合物;

以聚乙二醇-660-12-羟基硬脂酸酯形式的成分(b),  
和以乙醇或 1,2-丙二醇形式的成分(c)。
11. 根据权利要求 10 的药物组合物, 其特征在于存在于胶囊中的成分

(a):(b):(c)的重量比是 5: 65: 28。

12. 聚乙二醇-660-12-羟基硬脂酸酯和乙醇或 1,2-丙二醇的用途, 用于制造含有一种或多种环孢菌素或大环内酯作活性成分的用于口服给药的药物制剂。

13. 以可选的包衣或打光片剂作单位剂型的根据权利要求 1-11 的任一项的药物组合物。

14. 根据权利要求 12 的用途, 其特征在于药物组合物被制成如片剂、或硬胶囊或软胶囊的单位剂型。

15. 根据前述任一权利要求的载体物质和赋形剂的用途, 用于制造含有环孢菌素或大环内酯的药物制剂, 用于人和兽类医疗中的免疫抑制、消炎或抗寄生虫治疗。

16. 根据权利要求 15 的用途, 用于治疗器官或组织移植排斥。

17. 根据权利要求 1-11 或 13 任一项的组合物, 其中聚乙氧基化饱和羟基脂肪酸可由饱和羟基脂肪酸与环氧乙烷反应得到。

18. 根据权利要求 1-11 或 13 任一项的组合物, 其中聚乙氧基化饱和羟基脂肪酸可由饱和羟基脂肪酸与聚乙二醇反应得到。

19. 口服给药的药物组合物, 包括:

(a) 作为活性成分的环孢菌素如环孢菌素 A, 和

(b) 聚乙氧基化饱和羟基脂肪酸, 和可选的

(c) 含有一个或两个羟基的  $C_2-C_3$ -醇, 和可选的

(d) 脂肪酸的单、二和/或三酯, 和可选的

(e) 蓖麻油酸甘油酯连同少部分多元不饱和脂肪酸甘油酯或蓖麻油。

20. 参考实施例基本如前面所述的组合物。

大环内酯或环孢菌素与聚乙氧基化  
饱和羟基脂肪酸的药物组合物

本发明涉及含有环孢菌素特别是环孢菌素 A 或者例如雷帕霉素或于霉毒素的大环内酯作药物活性剂的口服给药的药物制剂。

环孢菌素是生物来源的环状寡肽，作为免疫抑制剂特别有用。环状多肽的环孢菌素 A 由 11 个氨基酸构成。作为一种高效免疫抑制剂，当进行动物试验时它可延长同种异体移植的寿命，例如皮肤、心脏或肾的移植。研究表明，环孢菌素可抑制与细胞相关的反应，皮肤的迟发性过敏，抗宿主移植疾病和 T 细胞依赖性抗体的产生。出于这个原因，在器官移植中使用环孢菌素来防止排斥反应。同其他免疫抑制剂相比，由于这些化合物仅仅具有非常低的骨髓毒性，它们也用于骨髓移植。

另外，公知环孢菌素具有消炎和抗寄生物活性。

因此，环孢菌素的用途并不限制在免疫抑制剂，而且还可扩展到各种自体免疫疾病和炎性状态，特别是还可治疗自体免疫过程起作用的炎性疾病。这些包括关节疾病，例如类风湿性关节炎或其它风湿性疾病。

作为抗寄生物剂，可使用环孢菌素治疗诸如疟疾的原生动物感染。

然而，随着在实践中长期使用环孢菌素制剂，不得不考虑潜在的严重副作用，特别是对肾的副作用。另外，例如从 E. Mutschler 文章得知，*Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart, (1991), P. 660*, 右栏底部，在环孢菌素或环孢菌素 A 口服给药时，生物利用度仅仅是大约 35 %。环孢菌素是具有强疏水性的物质。由于它们的水溶性差，将这些化合物与常规药物赋形剂加工成具有足够生物利用度的制剂非常困难。

迄今提出的含环孢菌素药物都是基于使用一种醇和/或油或类似载体物质结合一种或多种表面活性剂。按这种方法制造口服给药制剂还有注射制剂。

例如在 German Red List 1995(Rote Liste 1995, Aulendorf)中，叙述

一种饮用溶液，具有的成分是环孢菌素和乙醇，其中基于聚氧乙烯-7-甘油-三油酸酯的 Labrafil M1944CS 或 M2125 作为表面活性剂存在。这种溶液另外含有玉米油或橄榄油。该溶液也可用来填充口服给药的胶囊。

注射用的市售环孢菌素制剂的已知缺点是，由于对某些患者屡次发生过敏反应而对受性很差(Kahan 等人, Lancet, 1984 I:52; Leunissen, K.M. 等人, Lancet, 1985, I:636)。

WO - 92/09299 涉及一种口服给药的液态药物，其含有环孢菌素与亲水性溶剂和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物形式的表面活性物质(泊洛沙姆，分子量 1000 - 15500)的混和物。这些制剂的缺点是接触水溶液时活性物质沉淀。

还知道一种环孢菌素胶囊制剂，其含有作为载体和赋形剂的除乙醇和丙二醇之外，还有各种玉米油甘油酯，甘油和聚乙二醇-甘油-羟基-硬脂酸酯，以及 $\alpha$ -生育酚。

从 DE - OS 3924207 得知，该文内容通过参照并入本发明，一种静脉给药的含环孢菌素制剂，其包含具有在分子上键合的羟基脂肪酸部分的一种或多种聚乙二醇衍生物与作为共溶剂的一种或多种醇。以聚乙二醇衍生物形式的优选表面活性剂是聚乙二醇-600-12-羟基-硬脂酸酯。然而，也公开了一系列其他聚乙二醇衍生物，例如聚乙二醇-9-羟基-肉豆蔻酸酯或聚乙二醇-9-羟基-棕榈酸酯。

其中特别在实施例 1 中详细公开了含有这个组合物的作为注射浓缩液的制剂。作为药物制剂的这些浓缩液含有例如 4.85 重量%的环孢菌素 A，在用于静脉使用时，注射前必须用盐水、葡萄糖、葡聚糖、果糖或甘露醇的等渗溶液稀释。对本领域技术人员来说，这些浓缩液必须稀释到一定程度，从而使它们符合静脉给药注射溶液的等渗要求(符合生理盐水溶液的等渗状态)，这是显而易见的。这篇专利说明书没有公开使用这些未稀释注射浓缩液直接作为药品或口服给药的可能性。

所述制剂特别涉及静脉给药的配方。这些制剂的缺点是必须由培训过的人员给药。

本申请人发现了令人感兴趣的组合物，其不但用于环孢菌素类，而且用于大环内酯类。

用于本发明组合物的优选环孢菌素是环孢菌素 A 和  $[(3'-\text{脱氧}-3'-\text{氧代}-\text{MeBmt})^1-[\text{Val}]^2\text{-环孢菌素})$ ，后者公开在 EP 296122 并要求保护。

雷帕霉素是一类免疫抑制的内酰胺大环内酯，例如可由 Streptomyces hygroscopicus (吸水链霉菌) 制造。Kessler, H 等人在 Helv. Chim. Acta; 76:117 (1993) 给出雷帕霉素的结构。雷帕霉素是一种特别有效的免疫抑制剂，并具有抗癌和抗真菌活性。但它作为药物使用时由于非常低的且易变的生物利用度而受到限制。而且它非常不易溶于例如水的水性介质，难于配制成稳定的盖仑氏组合物。还知道许多雷帕霉素衍生物。某些 16-O-取代雷帕霉素公开在 WO 94/02136，其内容通过参照并入本发明。40-O-取代雷帕霉素公开在例如 US 5258389 和 WO 94/09010 (O-芳基和 O-烷基雷帕霉素)；WO 92/05179 (羧酸酯)，US 5118677 (酰胺酯)，US 5118678 (氨基甲酸酯)，US 5100883 (氯化酯)，US 5151413 (乙缩醛)，US 5120842 (甲硅烷醚)，WO 93/11130 (亚甲基雷帕霉素和衍生物)，WO 94/02136 (甲氧基衍生物)，WO 94/02385 和 WO 95/14023 (链烯基衍生物)，所有内容通过参照并入本发明。32-O-二氢或取代的雷帕霉素公开在例如 US 5256790，通过参照并入本发明。

PCT 申请号 EP 96/02441 公开了其他雷帕霉素衍生物，例如其中实施例 1 叙述的 32-脱氧雷帕霉素，和实施例 2 和 3 叙述 16-戊-2-炔基氧-32(S)-二氢雷帕霉素。该 PCT 申请号 EP 96/02441 的内容通过参照并入本发明。

本发明组合物所用雷帕霉素可以是任何雷帕霉素或其衍生物，例如上述公开的或上述专利申请文件公开的。

本发明组合物所用雷帕霉素可以是雷帕霉素或 O-取代雷帕霉素衍生物，其中雷帕霉素环己基环上的羟基可用  $-\text{OR}_1$  代替， $\text{R}_1$  是羟烷基，羟基烷氧基烷基，酰基烷基和氨基烷基；例如 WO 94/09010 公开的如 40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素，40-O-(3-羟基)丙基-雷帕霉素，40-O-[2-(2-羟基)乙氧基]乙基-雷帕霉素和 40-O-(2-乙酰氨基乙基)-雷帕霉素。雷帕霉素衍生物可以是 26-或 28-取代的衍生物。

本发明组合物所用优选的雷帕霉素包括雷帕霉素、40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素，32-脱氧雷帕霉素和 16-戊-2-炔基氧-32(S)-二氢雷帕霉

素。更优选的雷帕霉素是 40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。本文所用许多雷帕霉素衍生物都涉及 PCT 申请 WO 96/13273 第 4 页公开的分子式 A 的结构，其内容通过参照并入本发明。

熟知 FK - 506 及子囊霉素的子囊霉素类包括另一类内酰胺大环内酯类，其中许多具有有效的免疫抑制和消炎活性。FK506 是一种内酰胺大环内酯免疫抑制剂，由 Streptomyces tsukubaensis (津岛链霉菌) No9993 产生。FK506 的结构在 Merck Index.11th ed. 的附录中以项目 A5 给出。在 US 3244592 中公开了子囊霉素。FK506 和子囊霉素的许多衍生物都可合成，包括 EP 427680 所述诸如 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素的卤代衍生物。子囊霉素，FK506 及其结构类似的类似物和衍生物统一称作“子囊霉素类”。子囊霉素或 FK506 类化合物的实例是上述那些。它们包括例如 FK506，子囊霉素和其他天然存在的化合物。它们还包括合成的类似物。

在本发明中用作活性成分的 FK506 类的优选化合物公开在 EP 427680，例如其中实施例 66a 所述 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素。EP 465426 和 EP 569337 公开了其他优选化合物，例如在 EP 569337 实施例 6d 和 71 公开的化合物。其他优选的化合物包括四氢吡喃衍生物，例如 EP 626385 实施例 8 所公开。

本发明的问题包括配制药物组合物，例如可口服给药的环孢菌素或大环内酯制剂，其具有令人满意的生物利用度、患者之间和/或患者之内的低易变性和高稳定性，例如是软胶囊，特别是能让患者自己口服。

出乎意料的解决这个问题的方案是将环孢菌素或大环内酯与一种或多种具有分子上键合的羟基脂肪酸部分的聚乙二醇衍生物和一种或多种作溶剂的醇制成可口服给药的制剂，可选择地另外还使用脂肪酸单、二或三酯和/或蓖麻油酸甘油酯连同亚油酸，棕榈酸和硬脂酸的甘油酯，还有乙醇和/或丙二醇(1,2-丙二醇作共溶剂或表面活性剂或载体)。

本发明的一个目的是提供一种口服给药的药物组合物，包括：

(a)作为活性成分的环孢菌素或大环内酯，和

(b)聚乙氧基化饱和羟基脂肪酸。

本发明另一个目的是提供一种组合物，其另外还含有

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalTag

Operator: Sxa4

Position: 163



90 - 110, 皂化值是 53 - 63, 酸值最大是 1, 最大水含量 0.5 重量%。  
Solutol, 例如 Solutol® HS 15 一直用于可注射的组合物。

醇可以是有一个羟基如乙醇或两个羟基如二醇的  $C_2 - C_3$  醇。如果存在, 醇的量基于组合物重量最多是大约 40 重量%, 例如 5 - 30 重量%。醇可以是基本无水例如 96% 的乙醇。二醇可以是丙二醇。可使用乙醇和丙二醇的混合物, 乙醇与丙二醇的重量比例如可以是 2: 1 - 1: 2, 例如 1.852: 1。

脂肪酸的单、二或三酯可包括例如亚油酸、棕榈酸和硬脂酸的单、二或三甘油酯混合物, 例如在 H.P.Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe p.334-335(1989)中所述商标为 Cutina, 如 Cutina MD 的市售产品。如果存在, 脂肪酸的单、二和三酯的量基于组合物重量至多约 60 重量%, 例如 20 - 大约 50 重量%。

蓖麻油存在量基于组合物重量为至多大约 30 重量%, 例如 10 - 20 重量%。

优选的是硬胶囊制剂填充 1 重量份的环孢菌素 A, 1 重量份的蓖麻油和 1 重量份聚乙二醇-660-12-羟基-硬脂酸酯(例如以 Solutol® HS 15 形式)和 2.8 重量份脂肪酸单、二和三酯(Cutina® MD)。

特别优选的是软胶囊制剂中有 5.0 重量份的环孢菌素 A, 65.0 重量份聚乙二醇-660-12-羟基-硬脂酸酯(BASF 公司的 Solutol HS 15)和 28.0 重量份 96% 的乙醇。

含有本发明组合物的软胶囊可用例如 EP 649651 欧洲专利申请所述方法来制备, 其内容通过参照并入本发明。

硬胶囊的一种配方含有 10.0 重量份的环孢菌素 A, 10.0 重量份聚乙二醇-660-12-羟基-硬脂酸酯和 38.0 重量份脂肪酸单、二和三酯(Cutina® MD); 或者硬胶囊的一种配方含有 10.0 重量份的环孢菌素 A, 20.0 重量份聚乙二醇-660-12-羟基-硬脂酸酯和 28.0 重量份脂肪酸单、二和三酯(Cutina® MD), 两者皆特别合适。

发现  $[3'\text{-脱氧-3'-氧代-MeBmt}]^1\text{-}[\text{Val}]^2$ -环孢菌素在逆转多种药物抗性综合症方面特别有用。

$[3'\text{-脱氧-3'-氧代-MeBmt}]^1\text{-}[\text{Val}]^2$ -环孢菌素和它的使用详细公开在

本发明口服组合物适用于环孢菌素或如雷帕霉素的大环内酯的公知适应症，例如如下列情况：

a) 治疗和预防移植排斥如器官或组织的同种或异种移植排斥，例如心脏、肺脏、心肺联合、肝脏、肾脏、胰脏、皮肤或角膜移植受体的治疗。它们还适应防止抗宿主移植疾病，诸如骨髓移植后。

b) 治疗和预防自体免疫疾病和炎性状态，特别是带有病因的炎性状态，所述病因包括一种诸如关节炎(例如类风湿性关节炎，慢性进行性关节炎[arthritis chronica progrediente]和关节变形)和类风湿性疾病的自体免疫成分。可使用本发明组合物的特定自体免疫疾病包括自体免疫性血液疾病(包括例如溶血性贫血，再障性贫血，单纯红细胞性贫血和自发性血小板缺少症)，系统性红斑狼疮，多关节炎，硬皮病，韦格内氏肉芽肿病，皮炎，慢性活动性肝炎，重症肌无力，牛皮癣，Steven-Johnson综合症，自发口炎性腹泻，自体免疫性炎性肠道疾病(包括例如结肠炎溃疡病和克罗恩氏病)内分泌眼病，格雷夫斯氏病，结节病，多发性硬化病，原发性胆汁性肝硬变，幼年型糖尿病(I型糖尿病)，葡萄膜炎(前和后)，干性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎，间质性肺纤维化，关节病性牛皮癣，肾小球性肾炎(带有和不带肾病变综合症，例如包括自发性肾病变综合症和最小变化肾病)和幼年型皮炎。

c) 治疗和预防哮喘

d) 治疗多种-药物抗性(MDR)。MDR 对癌症病人和艾滋病人特别成问题，因为药物被 Pgp 泵出细胞，这些病人对常规化学治疗没有反应。因此，该组合物在治疗和控制诸如癌或艾滋病多种药物抗性的多种药物抗性状态中可用于增强其他化学治疗剂的作用。

e) 治疗增生性疾病如肿瘤，过度增生性皮肤病等。

f) 治疗真菌感染。

g) 治疗和预防炎症，特别是增强类固醇的作用。

h) 治疗和预防感染，特别是有 Mip 或类 Mip 因子的病原菌的感染。

i) 治疗与 FK506 和其他大环类(macrophilin)相关的免疫抑制剂的过量。

本文公开的子囊霉素、FK506 或子囊霉素衍生物的口服组合物，可用于例如治疗炎症和过度增生性皮肤病和皮表现性间接免疫抑制疾病。更具体地说，本发明组合物用作消炎药和免疫抑制剂及抗增生剂在用于预防和治疗炎性状态和需要免疫抑制的状态，诸如

a) 预防和治疗

- 器官和组织移植排斥，如心脏、肾脏、肝脏、骨髓和皮肤的移植，
- 抗宿主移植疾病，如骨髓移植后，
- 自体免疫疾病如类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮，桥本氏甲状腺炎，多发性硬化病，重症肌无力，I 型糖尿病和葡萄膜炎，
- 皮表现性间接免疫疾病；

b) 治疗炎症和过度增生性皮肤病，如牛皮癣，特异性皮炎，接触性皮炎和进而湿疹性皮炎，皮脂溢性皮炎，扁平苔藓，天疱疹，大疱类天疱疹，大疱性表皮松解症，荨麻疹，血管性水肿，脉管炎，红斑，皮嗜酸性粒细胞增多，红斑狼疮和痤疮；和

c) 斑秃。

本发明药物组合物是单位剂型，例如片剂，胶囊，颗粒剂或粉末，每单位剂量含有的药物适宜在 1 - 100 mg 之间，优选在 10 - 50 mg 之间，例如 15、20、25 或 50 mg。每单位剂型适合每日给药 1 - 5 次，取决于治疗的具体目的和治疗阶段等。

给药组合物的精确数量取决于以下几个因素，例如所需要的治疗周期和活性成分的释放速率。

可用标准临床试验来观察药物组合物的使用，例如活性剂剂量的已知指标给出相应的活性剂血液浓度；例如对 75 Kg 成人以及在标准动物模型中每日活性剂的使用剂量范围是 1 - 1000 mg，例如 5 - 100 mg。组合物提供的增强药物生物利用度可用标准动物试验和临床试验来观察。

例如肾移植后指示性成人每日剂量的是 50 - 200 mg/天。

可存在其他赋形剂，如微晶纤维素，或二氧化硅如 Aerosil(H.P.Fiedler)，其量基于组合物总重量至多为约 5 重量%，例如 1 - 4 重量%。

使用的剂型，例如片剂可用诸如整个涂层来包衣。合适的包衣剂包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯；羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；聚甲基丙烯酸共聚物如 Eudragit L,S；或羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

本发明配方的下列实施例仅供说明本发明。

#### 实施例

1. 环孢菌素 A	100.00 mg
Solutol HS 15	660.22 mg
乙醇 96 %	285.20 mg
Aerosil 380	<u>45.00 mg</u>
总计	1090.42 mg
2. 环孢菌素 A	100.00 mg
Solutol HS 15	500.00 mg
乙醇 96 %	50.00 mg
Aerosil 380	<u>30.00 mg</u>
总计	680.00 mg
3. 环孢菌素 A	100.00 mg
Solutol HS 15	100.00 mg
乙醇 96 %	280.00 mg
Aerosil 380	<u>100.00 mg</u>
总计	580.00 mg
4. 环孢菌素 A	50.00 mg
Solutol HS 15	660.22 mg
乙醇 96 %	185.20 mg
丙二醇	100.00mg
Aerosil 380	<u>44.58 mg</u>
总计	1040.00 mg

#### 制备

制备实施例 1 - 4 的组合物，方法是将乙醇成分(乙醇和/或丙二醇)与 Solutol HS 15 混和并在搅拌下将活性成分溶于其中。随后可选地向溶液中添加硬脂酸单、二和三酯，蓖麻油酸甘油酯和/或增稠剂。

由此所得制品以所要求浓度的液体形式填充到硬或软胶囊内。也可用公知方式将组合物加工成片剂。最后，如实施例 3 所述，将活性成分溶于 Solutol HS 15 和蓖麻油的混和物。由此得到的溶液在搅拌下添加到熔融的 Cutina MD 成分中。倾出该液态熔融物，固化后在筛选机内粉碎。由此得到的颗粒可与常规赋形剂混和，例如润滑剂、擦剂、崩解剂、填充剂、调味剂等等，并将混和物压制成为所需环孢菌素含量的片剂；一种常规赋形剂的实例是市售的二氧化硅，商标 Aerosil(Degussa, Germany)。如果需要，可用特定包衣剂涂覆片剂来改进口味、外观或控制活性成分在肠中的释放，例如，控制对胃液的抗性或在小肠中的溶解性。。

同样，液态熔融物可直接填充成泡剂。

使用一组比哥猎狗进行试验，比较本发明胶囊制剂的生物利用度数值。将试验制剂对固定动物用胃管经口给药。以预定时间间隔从动物的隐静脉取血，将血样集中在添加 EDTA 的合适的塑料管内。血样储存在  $-18^{\circ}\text{C}$ ，直至用来测定。利用荧光偏光免疫测定法(FPIA)对全血进行环孢菌素测定。

将血液的活性成分含量对时间画线作图，按照梯形规则计算曲线下的面积(AUC)。本发明组合物的平均 AUC 数值列于下面表中，同样剂量对同样的狗，以可重复的同样方式测定市售环孢菌素胶囊制剂(Sandimmun®Oporal)，进行比较。

实施例	AUC(0-12h)ng/ml
1	26.555±7.195
2	24.832±10.206
3	17.828±8.193
4	33.109±11.54
对照用市售环孢菌素胶囊制剂 (Sandimmun®Oporal)	25.469±12.086

如上述生物利用度试验所示，完全能够使用本发明药物组合物使得

口服的活性成分环孢菌素其生物利用度至少达到公知制剂的相应程度。

根据本发明，使本领域技术人员特别出乎意料的是，仅仅三种至四种赋形剂和载体以及增溶剂就充分达到所要求的生物利用度。同对照制剂进行简单比较，有非常少的赋形剂的这种制剂不仅减少了不相容性，而且还增加了药物生产、储存和给药的安全性。同 DE - B - 3924207 公开的浓缩液相比，后一个优点特别宝贵，该浓缩液是在制药工业之外“就地”制成注射用的剂型，所以导致要用特定溶液制成稀释终产物，则产生不精确剂量和未灭菌等危险性。

根据本发明的组合物，申请人成功地制造了有用的压缩剂型，如含环孢菌素即医药形式的片剂，除廉价制造外，它易于制造、运输和给药。

可用常规方法或 EP 649651 所述软胶囊工艺将配制物制成软胶囊或硬胶囊制剂。在 - 18 °C ~ 60 °C 温度范围的应力试验中，甚至在储存 6 个月，本发明制剂并不显示任何沉淀、分解或其他变化。

任何公知的天然和合成的环孢菌素，包括其类似物和衍生物都适合用于本发明制剂。这些环孢菌素的实例可在诸如 DE - OS 4003844 和 DE - OS 4005190 中发现。其中优选环孢菌素 A。

以实施例 1 - 4 所述组合物的相似方法，可制备代替环孢菌素 A 的含有  $[(3'-\text{脱氧}-3'-\text{氧代-McBmt})^1 - [\text{Val}]^2 - \text{环孢菌素})]$  的组合物。

含有代替环孢菌素 A 的作为活性剂的雷帕霉素，40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素，32-脱氧雷帕霉素，16-戊-2-炔基氧-32(S)-二氢雷帕霉素，33-表-氢-33-脱氧-子囊霉素，FK506，公开在 EP 569337 的实施例 6d 和实施例 71 以及 EP 626385 实施例 8 中的化合物的组合物可用上面实施例 1 - 4 所述组合物的类似方式制备。如果需要，可省去 Aerosil。该组合物可用软胶囊包裹，并且经过例如 2 年仍是稳定的。

本发明口服给药形式的活性成分的浓度，以每单位剂量是 20 - 200 mg，优选 50 - 100 mg。涉及本文所用组合物重量不计任何胶囊介质例如软胶囊壳的重量。